

Génétique et cancer du rein

Stéphane RICHARD

Centre Expert National Cancers Rares PREDIR
et Réseau National INCa d'Oncogénétique Tumeurs Rares
"Maladie de VHL et prédispositions héréditaires au cancer du rein"
Service d'Urologie, AP-HP, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre



Introduction :

Quelques rappels sur le cancer

En France, en 2012, on estime le nombre de cancers à plus de 355 000 nouveaux cas et environ 148 000 décès.

Le cancer du rein est le sixième chez l'homme et le neuvième chez la femme.

Les facteurs de risque des cancers sont multiples et souvent associés, les plus connus étant le tabac, l'alcool, les facteurs environnementaux (rayons UV, amiante,...), les virus (hépatite B ou C, papillomavirus...), mais il existe aussi des facteurs héréditaires qui prédisposent les personnes porteuses à développer des tumeurs.

Quelques rappels de biologies cellulaires

Le noyau de la cellule pourrait être comparé à un livre, les chapitres seraient les chromosomes, le texte serait l'ADN et les phrases qui ont un sens seraient les gènes. Enfin, l'alphabet de ce livre ne serait constitué que de 4 lettres : A-C-G-T.

Soit, pour résumer, pour chaque cellule, 1 livre, 46 chapitres, 20 000 à 30 000 phrases et 3,4 milliards de lettres !

Le cancer est une maladie génétique

La cancérogénèse est un processus multi-étapes et multi-factoriels. La survenue d'anomalies génétiques ("mutations") dans une cellule normale est à l'origine de sa transformation en cellule cancéreuse qui va donner naissance à une tumeur.

Ces mutations peuvent affecter deux grands types de gènes :

- . les proto-oncogènes (gènes qui favorisent la prolifération des cellules) : la mutation d'une seule copie du gène entraîne son activation en oncogène qui stimule la prolifération cellulaire.

- . les gènes suppresseurs de tumeurs (gènes qui empêchent la prolifération) : il faut que les deux copies du gène soient successivement inactivées pour permettre la prolifération cellulaire.

Dans les cancers non héréditaires (cancers sporadiques), les mutations surviennent uniquement dans les cellules de l'organe où se développe le cancer (mutations somatiques).

A l'inverse, dans les cancers héréditaires, les mutations sont présentes dans toutes les cellules de l'organisme dont les cellules reproductrices et peuvent donc être transmises à la descendance (mutations germinales).

Prédispositions héréditaires

Les cancers héréditaires représentent 5 à 10 % de l'ensemble des cancers selon les organes (les plus fréquents concernent le sein et le colon) et sont le plus souvent de transmission autosomique dominante, c'est à dire qu'une personne porteuse à 50 % de risque de transmettre la maladie à ses enfants et qu'il n'y a pas de saut de génération.

L'âge de survenue du cancer est plus précoce, en moyenne 20 ans de moins que pour les cancers sporadiques et les tumeurs sont souvent multiples ou bilatérales.

Le diagnostic pré-symptomatique est possible si le gène est connu et la mutation identifiée dans la famille, ce qui entraînera une surveillance clinique et permettra un traitement précoce.

Il faut savoir que les gènes responsables de cancers héréditaires sont souvent impliqués aussi dans les cancers sporadiques, et les progrès faits dans la connaissance des formes héréditaires retentissent sur la compréhension du cancer en général.

Prédispositions héréditaires du cancer du rein

Quatre gènes majeurs sont identifiés (VHL, FH, FLCN et MET) et prédisposent chacun à une affection rare (touchant de 1 personne sur 36.000 à 1 sur 500.000, "maladies orphelines") et à un type de tumeur rénale bien précise.

Ces maladies orphelines ont permis de faire avancer la cancérologie, notamment dans le cas de la maladie de von Hippel-Lindau (VHL) où le risque de développer des **cancers à cellules claires** est de 70%. Le gène VHL se situe sur un des bras du chromosome 3 et est un gène suppresseur de tumeur : son inactivation permet le développement du cancer et notamment la mise en place des vaisseaux sanguins indispensables à sa croissance. Le gène VHL est également muté dans près de 80% des cancers du rein à cellules claires sporadiques.

Dans le cas des **cancers papillaires de type 1**, c'est une anomalie de l'oncogène MET au niveau du chromosome 7 qui est responsable du cancer rénal papillaire héréditaire.

Le gène suppresseur de tumeur FH est responsable de la léiomyomatose avec cancer rénal qui entraîne dans 20 % des cas un **cancer papillaire de type 2**, très agressif.

Le gène suppresseur de tumeur FLCN est responsable du syndrome de Birt-Hogg-Dubé qui entraîne dans 20% des cas un cancer rénal (cancer **chromophobe** et **tumeurs hybrides chromophobe-oncocytome**).

Ces 4 gènes de prédisposition agissent sur deux grandes voies de signalisation cellulaire, la voie mTOR qui agit sur la prolifération des cellules, et la voie HIF qui agit sur la mise en place des vaisseaux sanguins. La connaissance de leur rôle a permis la mise au point de traitements ciblés qui ont transformé la prise en charge du cancer du rein évolué.

Centres experts nationaux cliniques de référence

C'est grâce à l'INCa qu'il existe des centres qui prennent en charge les cancers rares de l'adulte.

Il existe 19 centres financés dont 2 pour le cancer du rein : PREDIR (cancers du rein héréditaires) et CARARE (cancers du rein rares).

Le Centre PREDIR (PREDisposition aux tumeurs du Rein) a pour but d'établir un

diagnostic et d'optimiser le suivi et le traitement des patients et des membres à risque de leur famille en mettant à leur disposition des équipes expérimentées aux compétences spécifiques et des thérapeutiques innovantes.

Il comporte 25 Centres Experts Régionaux répartis sur l'ensemble du territoire, 8 laboratoires de diagnostic génétique et travaille en relation étroite avec l'Association de patients VHL-France.

La prise en charge d'un patient atteint d'un cancer héréditaire est différente d'un patient atteint d'un cancer sporadique, la famille du patient peut bénéficier d'un test génétique et il y a une surveillance des porteurs du gène muté.

Dans le cas de cancer du rein précoce (avant 50 ans), de tumeurs multiples ou bilatérales, ou lorsqu'il y a des antécédents familiaux de tumeurs rénales, les patients devraient, s'ils le souhaitent, être dirigés vers une consultation d'Oncogénétique afin de rechercher une éventuelle prédisposition.

Perspectives futures

Les gènes de prédisposition actuellement connus n'expliquent pas tout.

Les premières études de sur-expression ou sous-expression des gènes ont permis de caractériser la "carte d'identité" des différentes tumeurs rénales.

L'analyse de l'ensemble du génome ("exome") permet maintenant de rechercher l'ensemble des anomalies moléculaires présentes dans une tumeur.

Une étude japonaise récente de 106 cas de cancers à cellules claires a ainsi révélé la présence de mutations dans 777 gènes différents dont 28 significatifs. Ces gènes peuvent ouvrir de nouvelles pistes pour la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles, mais pourront également servir, dans le futur, de marqueurs prédictifs de réponse au traitement ou de risque de récurrence.

Ceci a également permis de confirmer que chaque tumeur est unique, le but ultime étant d'avoir un traitement personnalisé en fonction des gènes incriminés dans la tumeur d'un patient donné.

Il y a encore d'autres gènes de prédisposition au cancer rénal à trouver, car il existe des cas de cancers familiaux sans mutation des gènes connus. Un séquençage complet de tous les gènes chez ces patients va être réalisé afin de trouver le ou les gènes responsables.

Conclusion

Les prédispositions héréditaires au cancer rénal sont rares, seulement 2 à 3% des cas, mais un diagnostic précoce permet une surveillance clinique spécifique et un dépistage présymptomatique familial.

La plupart des lésions sont accessibles à un traitement efficace si elles sont découvertes tôt.

Ces affections ont fait progresser la compréhension et le traitement du cancer rénal en général.

Compte-rendu rédigé par Sylvie Maudry, bénévole de l'association A.R.Tu.R. Ce compte-rendu a été relu et validé par le Pr Stéphane Richard. Il est la propriété d'A.R.Tu.R. et ne peut être utilisé que pour un usage strictement privé. Toute autre utilisation est interdite sans autorisation préalable d'A.R.Tu.R.